

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-48451

(43) 公開日 平成7年(1995)2月21日

(51) Int.Cl.⁶

C 0 8 G 65/34

C 0 8 B 37/16

識別記号

NQS

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数10 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平5-213307

(22) 出願日 平成5年(1993)8月5日

(71) 出願人 000231453

日本食品化工株式会社

東京都千代田区丸の内3丁目4番1号

(72) 発明者 蒲地 幹治

大阪府豊中市緑丘2丁目11番5号

(72) 発明者 原田 明

大阪府豊中市新千里北町1丁目22番 A-3-204号

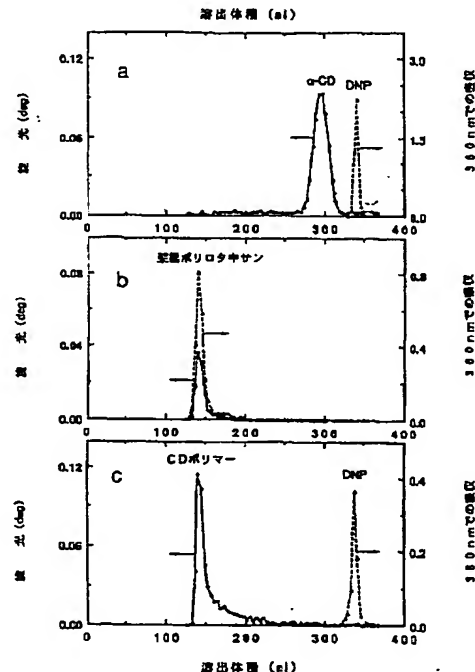
(74) 代理人 弁理士 塩澤 寿夫

(54) 【発明の名称】 シクロデキストリンポリマー及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 複数のシクロデキストリンを規則的に配列して、シクロデキストリン単独の場合より奥行き長い空洞を有する化合物及びその製造方法の提供。

【構成】 2～1000のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーであって、架橋基は隣合う2つのシクロデキストリン単位の水酸基の原子を含む-O-R-O-で示され、隣合うシクロデキストリン単位間は2つ以上の架橋基で架橋されていることを特徴とするシクロデキストリンポリマー。架橋基-O-R-O-としては、例えば-O-CH₂CH(OH)CH₂-O-等を例示でき、シクロデキストリン(CD)としては、 α -CD、 β -CD、 γ -CDを例示できる。2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを形成し、隣合う2つのシクロデキストリンの水酸基を架橋剤と反応させて架橋し、ついでポリロタキサンの芯物質を除去するシクロデキストリンポリマーの製造方法。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 2～1000のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーであって、架橋基は隣合う2つのシクロデキストリン単位の水酸基の酸素原子を含む $-O-R-O-$ で示され、隣合うシクロデキストリン単位間は2つ以上の架橋基で架橋されていることを特徴とするシクロデキストリンポリマー。

【請求項2】 架橋基の $-R-$ が $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-CH_2-CH(OH)-$ 又は $-CONPhNCO-$ である請求項1記載のシクロデキストリンポリマー。

【請求項3】 2～100のシクロデキストリン単位を有する請求項1又は2記載のシクロデキストリンポリマー。

【請求項4】 末端のシクロデキストリン単位は一部の水酸基が $-O-R-X$ 基（但し、 X はシクロデキストリンの水酸基と反応する反応性基である）に置換された請求項1～3のいずれか1項記載のシクロデキストリンポリマー。

【請求項5】 シクロデキストリン単位が α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン及び γ -シクロデキストリンからなる群から選ばれる請求項1～4のいずれか1項記載のシクロデキストリンポリマー。

【請求項6】 2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを形成し、隣合うシクロデキストリンの水酸基を架橋剤と反応させて架橋し、ついでポリロタキサンの芯物質を除去する、シクロデキストリンポリマーの製造方法。

【請求項7】 シクロデキストリンとポリエチレングリコールビスアミンとの錯体を形成し、次いで2、4-ジニトロフルオロベンゼンと反応させることにより2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを得る請求項6記載の製造方法。

【請求項8】 架橋剤がエピクロルヒドリン、ジプロモメタン、グルタルアルデヒド及びフェニレンジイソシアネートからなる群から選ばれる請求項6又は7記載の製造方法。

【請求項9】 架橋反応終了したポリロタキサンをアルカリ処理してポリロタキサンの芯物質を除去する請求項7又は8記載の製造方法。

【請求項10】 シクロデキストリン単位が α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン及び γ -シクロデキストリンからなる群から選ばれる請求項6～9のいずれか1項記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、シクロデキストリンポリマー及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】シクロデキストリンは、環状構造を有す

るマルトオリゴ糖の総称である。主なシクロデキストリンは、6、7又は8個のD-グルコピラノース残基が $\alpha-1,4$ グルコシド結合により環状に結合したもので、それぞれ α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン及び γ -シクロデキストリンと呼ばれている。シクロデキストリンは、その空洞内にゲスト化合物を包接した複合体である包接化合物を形成することも良く知られている。さらに、シクロデキストリンに包接され得るゲスト化合物は、シクロデキストリンの空洞の大きさ及びゲスト化合物の大きさ等により決まる。

【0003】ところで、シクロデキストリンの機能をさらに利用することを目的として、シクロデキストリンの不溶化のためにポリマーの側鎖としてシクロデキストリンを導入することが知られている〔Macromolecules, 9(5)701～704, 1976〕。また、シクロデキストリンの不溶化のために複数のシクロデキストリンを架橋した架橋シクロデキストリンも知られている〔食品工業2(29)30～40(1988)、特開昭59-227906号、同63-314201号〕。

【0004】いずれの場合も、シクロデキストリンは独立して存在するので空洞の大きさ及び深さには変化はなく、シクロデキストリンの包接能にも変化はない。ところが、より大きな化合物やより多くの化合物を包接させることで、従来にない機能を有する多様な包接化合物を形成できることが期待されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明の目的は、複数のシクロデキストリンを規則的に配列して、シクロデキストリン単独の場合より奥行きの高い空洞を有する化合物及びその製造方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、2～1000のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーであって、架橋基は隣合う2つのシクロデキストリン単位の水酸基の酸素原子を含む $-O-R-O-$ で示され、隣合うシクロデキストリン単位間は2つ以上の架橋基で架橋されていることを特徴とするシクロデキストリンポリマーに関する。

【0007】さらに本発明は、2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを形成し、隣合うシクロデキストリンの水酸基を架橋剤と反応させて架橋し、ついでポリロタキサンの芯物質を除去する、シクロデキストリンポリマーの製造方法に関する。

【0008】本発明のシクロデキストリンポリマーは、複数のシクロデキストリン単位を架橋基で架橋してシクロデキストリン単位の数に応じた奥行きの空洞を有する化合物である。後述の化1に、本発明のシクロデキストリンポリマーの製造方法及びシクロデキストリンポリマーの例が模式的に示されている。

【0009】本発明のシクロデキストリンポリマーは、2～1000のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーである。シクロデキストリン単位の数が少ないものの方が、一般に製造は容易である。しかし、製造条件を変化させることによりシクロデキストリン単位の数の異なるシクロデキストリンポリマーを製造することができ、シクロデキストリン単位の数は目的に応じて変化させることができる。通常の用途には、2～100程度のシクロデキストリン単位を架橋したシクロデキストリンポリマーが適当である。

【0010】シクロデキストリン単位は、工業的に生産されており、入手が容易であるという観点からは、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンであることが適当である。但し、使用目的等によっては、 α -シクロデキストリンよりD-グルコピラノース残基の少ないシクロデキストリン（D-グルコピラノース残基の数が4または5）や γ -シクロデキストリンよりD-グルコピラノース残基の多いシクロデキストリン（D-グルコピラノース残基の数が9～12）をシクロデキストリン単位としたシクロデキス

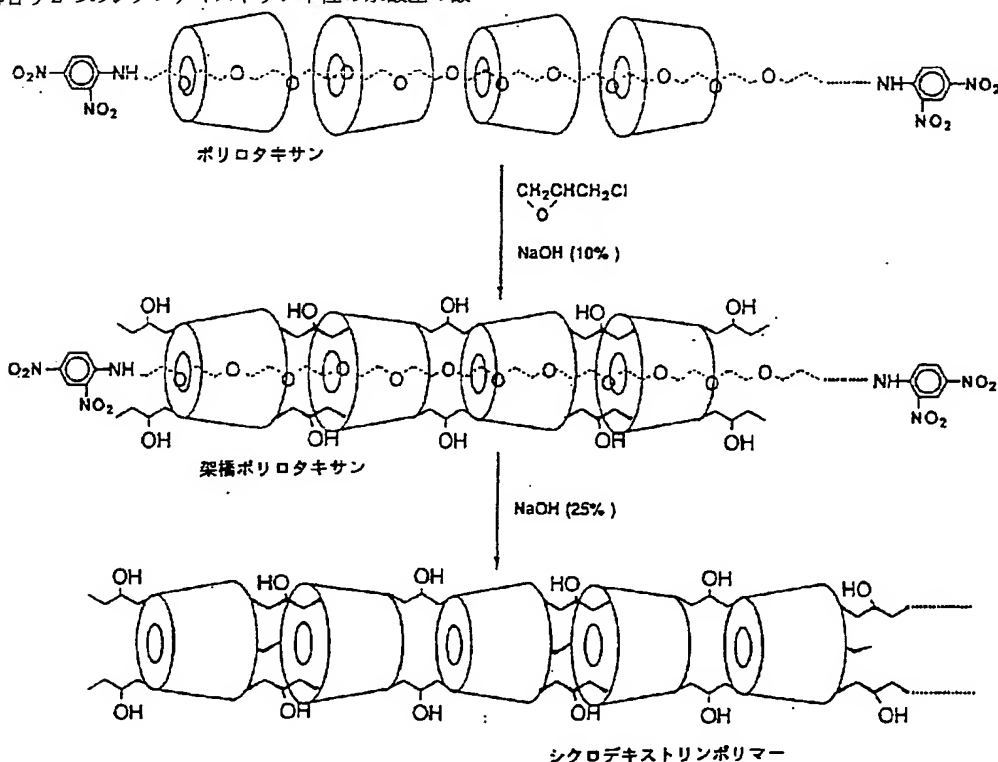
【0011】シクロデキストリンポリマー中の架橋基は、隣合う2つのシクロデキストリン単位の水酸基の酸

素原子を含む $-O-R-O-$ で示される。架橋基の $-R-$ としては、従来のシクロデキストリンポリマーで架橋基として用いられているものをそのまま用いることができる。そのような架橋基は、例えば、食品工業2（29）30～40（1988）、特開昭59-227906号、同63-314201号に記載されている。さらに、具体的には、 $-R-$ は $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)H-CH_2-CH(O)-$ 及び $-CONPhNCO-$ を例示することができる。尚、 $-C(O)H-CH_2-CH(O)-$ については、1つのシクロデキストリン単位の2つの酸素原子と架橋形成しており、 $-O-R-O-$ としては、 $-O-C(O)H-CH_2-CH(O)-O-$ と表される。

【0012】架橋基 $-O-R-O-$ の $-R-$ が $-CH_2CH(OH)CH_2-$ である場合を下記の化1に示す。化1は、本発明のシクロデキストリンポリマーの合成法を模式的に示すスキームである。但し、化1中では、 $-O-R-O-$ 中の酸素原子は示されておらず、 $-CH_2CH(OH)CH_2-$ のみが記載されている。

【0013】

【化1】



【0014】架橋基は、隣合うシクロデキストリン単位間に2つ以上存在し、隣合うシクロデキストリン単位間の架橋基の数に上限はなく、また、架橋基を導入できる

数もシクロデキストリンを構成するD-グルコピラノース残基の数により変化する。製造の容易さを考慮すると、隣合うシクロデキストリン単位間の架橋基の数は2

～6程度である。但し、隣合うシクロデキストリン単位間の架橋基の数は、使用目的によっては7つ以上とすることも可能である。また、1つのシクロデキストリンポリマー分子に関しても、一般には場所により架橋基の数が多少異なることがある。尚、架橋基が $-O-C(O)-H-CH_2-CH(O)-O-$ の場合には、 $-O-C(O)-H-CH_2-CH(O)-O-$ が隣合うシクロデキストリン単位間に2つ以上存在する。

【0015】シクロデキストリンポリマーの末端のシクロデキストリン単位は、一部の水酸基が $-O-R-X$ 基に置換されている。但し、Xは、後述の架橋剤の反応性基であり、例えば、水酸基、ハロゲン原子（例えば臭素原子）、アルデヒド基、イソシアネート基等である。さらに、 $-O-R-X$ 基の数は2～6程度である。但し、シクロデキストリン単位間の架橋基の数が7つ以上の場合には、7つ以上であることもある。

【0016】本発明のシクロデキストリンポリマーは、2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを形成し、隣合うシクロデキストリンの水酸基を架橋剤と反応させて架橋し、ついでポリロタキサンの芯物質を除去する、ことにより製造することができる。

【0017】ポリロタキサンの形成

ポリロタキサンとは、回転子 (rotar) と軸 (axile) との組合わさった分子 (rotaxane) のポリマーのことである。従って、ポリロタキサンは、多くの環状化合物がはまり込んだ線状分子の両端に大きな置換基を設けたものである。例えば、シクロデキストリンとポリエチレングリコールビスアミン (芯物質) との錯体を形成し、次いで2, 4-ジニトロフルオロベンゼンをポリエチレングリコールビスアミンの末端のアミノ基と反応させることにより2～1000のシクロデキストリンを含むポリロタキサンを得ることができる [ネイチャー (Nature, vol. 356, p 325-327)]。

【0018】また、ポリエチレングリコールビスアミンのポリエチレングリコールの代わりにポリテトラヒドロフランを用いてポリロタキサンを形成することも可能である [第38回高分子研究発表会 (神戸) 講演要旨集B-14]。また、ポリテトラヒドロフラン以外にポリオキサタン、ポリエチレンイミド等を用いてもポリロタキサンを形成することはできる。

【0019】尚、ポリエチレングリコールビスアミン等の芯物質の分子量を適宜変化させることで、目的とするシクロデキストリンポリマーのシクロデキストリン単位の繰返し数を変化させることができる。例えば、ポリエチレングリコールビスアミンを芯物質とした場合、ポリエチレングリコールの2エチレングリコール単位当たり1分子のシクロデキストリンがポリロタキサンを形成する。尚、 α -CDは分子量600～2000のPEGと最も効率良く複合体を形成することが知られている。こ

の複合体はほぼ化学量論的である (2エチレングリコール単位: 1CD)。また、ポリテトラヒドロフランの場合、ポリテトラヒドロフランの分子量により多少の幅はあるが、1～1.5のテトラヒドロフラン単位に対してシクロデキストリン1分子が錯体を形成する。

【0020】架橋反応

ポリロタキサンを形成したシクロデキストリンの架橋には、従来のシクロデキストリンポリマーで架橋剤 $X-R-X$ として用いられているものをそのまま用いることができる。ここで、Xは、シクロデキストリンの水酸基と反応する反応性基であり、例えば、水酸基、ハロゲン原子 (例えば臭素原子)、アルデヒド基、イソシアネート基等である。また、Rは、有機基であって、例えば置換又は無置換の脂肪族炭化水素基、例えばアルキレン基や置換又は無置換の芳香族炭化水素基、例えばフェニレン基等を挙げることができる。架橋剤の具体例としては、例えば、エピクロロヒドリン、ジプロモメタン、グルタルアルデヒド及びフェニレンジイソシアネート等を例示できる。また、架橋反応の条件も従来の方法をそのまま使用できる。例えば、架橋剤としてエピクロロヒドリンを用いる場合、ポリロタキサンをアルカリ水溶液に溶解し、この水溶液にエピクロロヒドリンを添加し、室温で攪拌することにより、架橋反応を行うことができる。

【0021】架橋反応終了した後に、ポリロタキサンの芯物質の末端の嵩高い置換基を除去し、シクロデキストリンポリマーを芯物質から分離することにより、本発明のシクロデキストリンポリマーを得ることができる。例えば、2, 4-ジニトロフルオロベンゼンをポリエチレングリコールビスアミンの末端のアミノ基と反応させて形成した芯物質の末端の嵩高い置換基は、アルカリ処理することで、2, 4-ジニトアニリンに変換して脱離させ、次いで、芯物質であるポリエチレングリコールとシクロデキストリンポリマーとを分離する。

【0022】得られたシクロデキストリンポリマーは、洗浄し、さらにカラムクロマトグラフィー等により精製することができる。本発明のシクロデキストリンポリマーは、導電性ポリマーの絶縁チューブ、医薬品のカプセル、イオンチャンネル (医薬品)、分子チャンネル (分子の選択的透過) 等に用いることが期待できる。

【0023】

【発明の効果】本発明によれば、シクロデキストリン単位を所望の長さに連続的に繋げたシクロデキストリンポリマーを得ることができる。

【0024】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに説明する。

【0025】実施例1

ポリロタキサンの合成

ポリロタキサンは、ネイチャー (Nature, vol. 356, p 325-327) の記載に基づいて調製

した。分子量1450のPEG-BAの水溶液を α -CDの飽和水溶液に室温で添加して、 α -CDとポリエチレングリコールビスアミン(PEG-BA)との錯体を形成した。得られた錯体は、捕集し、乾燥した。次いで、この錯体に過剰量(46当量)の2,4-ジニトロフロオロベンゼンをジメチルホルムアミドとともに添加し、室温で一昼夜攪拌した。反応は過剰量のエーテルを添加して生成物を沈殿させることにより停止した。沈殿物はエーテルで3回洗浄して、未反応の2,4-ジニトロフロオロベンゼンを除去し、さらにジメチルホルムアミドで洗浄して、フリーの α -CD、PEG-BA及びジニトロフロオロフェニル誘導体を除去した。

【0026】残渣はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、水で洗浄して未反応の α -CD及びPEG-BA並びに水溶性のジニトロフロオロフェニル誘導体を除去した。生成物を捕集し、エーテルで洗浄し、乾燥した(収率60%)。最後に生成物をカラムクロマトグラフィー(セファデックスG-50、溶媒DMSO)にて精製した。生成物は、フリーの α -CD、PEG-BA及びジニトロフロオロフェニル誘導体を含まない純粋なものであった。生成物は α -CDが12~13コのポリ

【0027】シクロデキストリンポリマーの合成

上記ポリロタキサン(22.5g)を10%NaOH水溶液に溶解し、エピクロルヒドリン(3.84mmol)をこの水溶液に添加した。この水溶液を室温で36時間攪拌した。この反応混合物をHClを添加して中和した。エタノールから黄色の固体が析出した。両端から嵩高いストッパーを除去するために、生成物を45℃で24時間強アルカリ(25%NaOH)で処理した。この反応混合物を冷却し、次いでHClで中和した。

【0028】図1は、25%NaOHとポリロタキサンの反応混合物の溶出ダイアグラム(a)、架橋ポリロタキサンの溶出ダイアグラム(b)、及び架橋ポリロタキサンと25%NaOHの反応混合物の溶出ダイアグラム(c)を示す。架橋生成物は、ポリロタキサンと同様に、排除限界の体積に溶出した。ポリロタキサンを25%NaOHで処理し、かつ得られた水溶液を架橋前に中和した後に、2つのピークが観測された。1つのピークはUV(360nm)でのみ検出され、それはジニトロフェニル基(DNP)であると同定され、他方のピークは旋光でのみ検出され、ポリロタキサンから有利した α -CDであると同定された。架橋生成物を強アルカリで処理した後は、2つのピークが観測され(c)、1つは排除限界の体積に溶出し、それは旋光でのみ検出され、生成物であるシクロデキストリンポリマーであると同定された。2つ目のピーク、それはUV(360nm)でのみ検出された、はジニトロフェニル基(DNP)であると同定された。

【0029】図2は、シクロデキストリンポリマーのセ

ファデックスG-100(排除限界4000~10000)での溶出ダイアグラムを示す。併せて、デキストラン(分子量20000)及び α -CDの溶出ダイアグラムも示す。シクロデキストリンポリマーはデキストランの直後に溶出され、平均分子量は20000より小さいことを示した。この値は、分子量1450のポリエチレングリコール(PEG)を用いて調製したシクロデキストリンポリマーの分子量が約17000であるという事実と一致する。最終生成物の収率は92%であった。

元素分析結果を以下に示す。

実測値(CD間に3つの架橋を有する計算値)

$C_{45}H_{72}O_{33}(H_2O)_2$: C, 45.88(45.92); H, 6.67(6.51)

【0030】生成物は水、DMF及びジメチルスルホキシド(DMSO)に可溶であるが、ポリロタキサンは水及びDMFに不溶であり、DMSOに可溶である。生成物は 1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、UVスペクトル及びGPCでキャラクタライゼーションを行った。図3に重水中及びDMSO-d₆中のシクロデキストリンポリマーの 1H NMRを示す。 1H NMR及び ^{13}C NMRスペクトルはCD、架橋、及び架橋の有するH₁プロトンが観測可能であることを示す。 1H NMRスペクトルの全てのピークはブロード化し、生成物がポリマーであることを示した。

【0031】シクロデキストリンポリマーの溶液をKI-I₂の溶液(パールイエロー)に添加するとその溶液は即座に深い赤色に変化し、 α -CD溶液をKI-I₂溶液に添加しても何も起こらない。図4は、 α -CD及びシクロデキストリンポリマーの存在又は不在下での α -CD溶液の吸収スペクトルを示す。 α -CDの添加により、最大吸収位置少し変化し、かつ吸収もやや増加した。シクロデキストリンポリマーを添加すると、最大吸収位置は長波長側にシフトし、かつ500nmを超えるテイリングが観測された。ランダムにエピクロルヒドリンで架橋した α -CDを添加すると、可視的な変化は見られなかった。これらの結果は、I₃⁻イオンがシクロデキストリンポリマーのチューブ中に線状に並んだことを示す。シフトはアミロースとヨウ化物のそれと比べてそれほど大きくなく、しかしアミロペクチンとポリヨウ化物のそれと同程度である。スペクトルの変化は、1対1(CD単位とI₃⁻)の場合に最大になった。

【図面の簡単な説明】

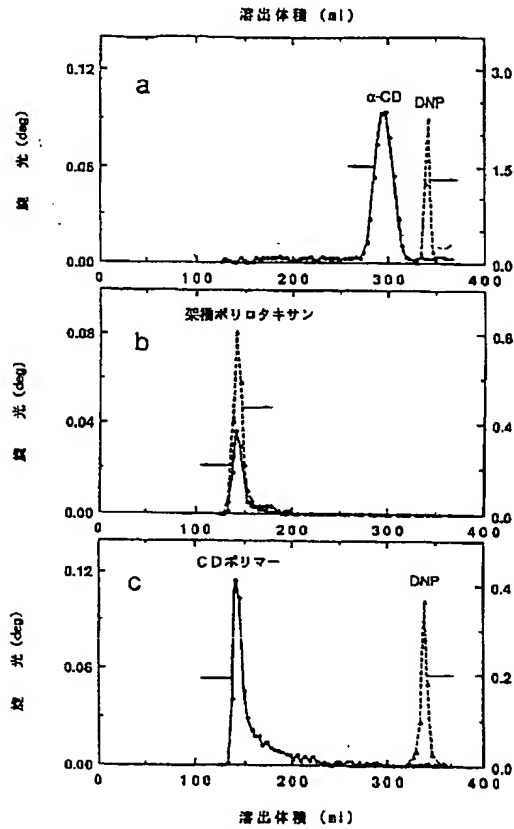
【図1】セファデックスG-25上での25%NaOHとポリロタキサンの反応混合物の溶出ダイアグラム(a)、架橋ポリロタキサンの溶出ダイアグラム(b)、及び架橋ポリロタキサンと25%NaOHの反応混合物の溶出ダイアグラム(c)を示す。

【図2】セファデックスG-100(排除限界4000~10000)での実施例のシクロデキストリンポリマーの溶出ダイアグラム及びデキストラン(分子量20

000) 及び α -CD の溶出ダイアグラムを示す。

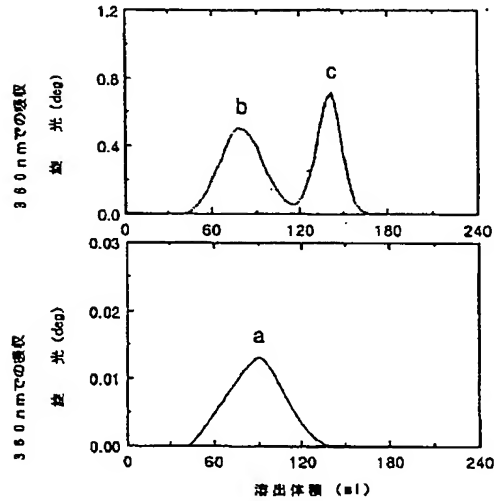
【図3】実施例のシクロデキストリンポリマーの ^1H NMR スペクトルを示す。

【図1】

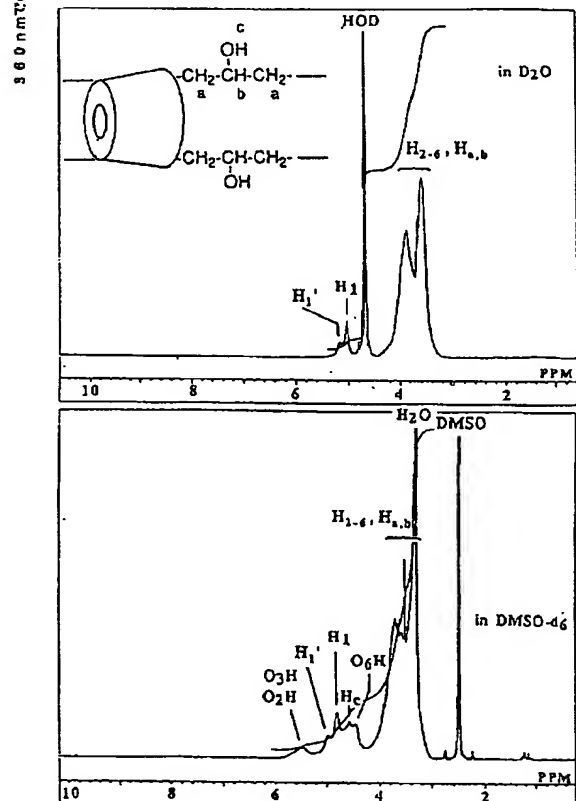


【図4】実施例のシクロデキストリンポリマーの存在又は不存在下での $\text{KI}-\text{I}_2$ の溶液の吸収スペクトルを示す。

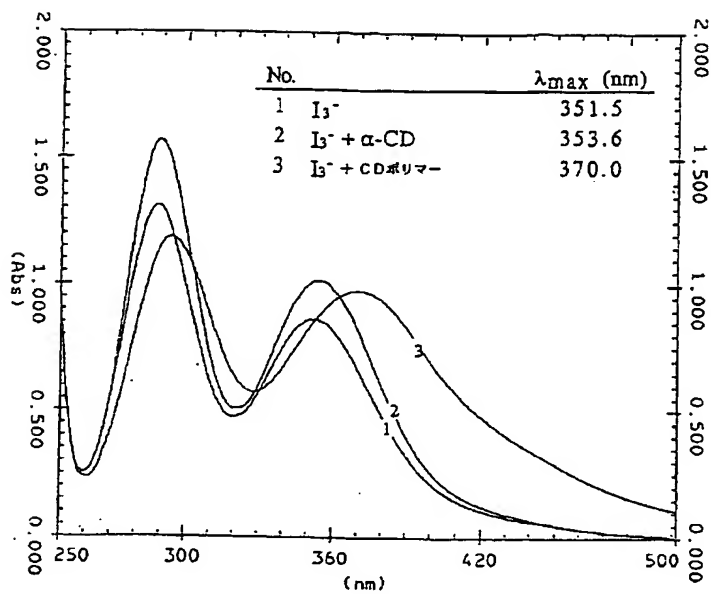
【図2】



【図3】



【図 4】



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-048451

(43)Date of publication of application : 21.02.1995

(51)Int.Cl. C08G 65/34

C08B 37/16

(21)Application number : 05-213307

(71)Applicant : NIPPON SHOKUHIN KAKO CO LTD

(22)Date of filing : 05.08.1993

(72)Inventor : GAMACHI KANJI
HARADA AKIRA

(54) CYCLODEXTRIN POLYMER AND PRODUCTION THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the polymer, having cavities of a long depth and useful as an insulating tube for electrically conductive polymers and a capsule, etc., for medicines by cross-linking plural cyclodextrin units.

CONSTITUTION: This polymer is obtained by cross-linking 2-1000 cyclodextrin units and comprises cross-linking groups thereof, expressed by the formula O-R-O [R is CH₂CH(OH)CH₂, CH₂, C(O-)-H-CH₂-CH(O-), etc.] and containing oxygen atoms of hydroxyl groups in the two adjacent cyclodextrin units. In the polymer, the adjacent cyclodextrin units are mutually cross-linked with the two or more cross-linking groups. Furthermore, the polymer is prepared by forming a polytaxane containing 2-1000 cyclodextrin units, reacting hydroxyl groups of the adjacent cyclodextrin units with a cross-linking agent (preferably epichlorohydrin, etc.) and then removing a core substance of the polytaxane.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.12.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3288149

[Date of registration] 15.03.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

JPO and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] It is the cyclodextrin polymer characterized by being the cyclodextrin polymer which constructed the bridge in the cyclodextrin unit of 2-1000, and for a bridge formation radical being shown by -O-R-O- containing the oxygen atom of the hydroxyl group of the cyclodextrin unit of two *****, and constructing the bridge by two or more bridge formation radicals between ***** cyclodextrin units.

[Claim 2] The cyclodextrin polymer according to claim 1 whose -R- of a bridge formation radical is -CH₂CH(OH)CH₂-, -CH₂-, -C(O-)H-CH₂-CH(O-)-, or -CONPhNCO-.

[Claim 3] The cyclodextrin polymer according to claim 1 or 2 which has the cyclodextrin unit of 2-100.

[Claim 4] The cyclodextrin unit of an end is the cyclodextrin polymer of claim 1-3 by which some hydroxyl groups were permuted by -O-R-X radical (however, X is the hydroxyl group of cyclodextrin, and a reactant radical which reacts) given in any 1 term.

[Claim 5] The cyclodextrin polymer of claim 1-4 chosen from the group which a cyclodextrin unit becomes from alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin, and gamma-cyclodextrin given in any 1 term.

[Claim 6] The manufacture approach of a cyclodextrin polymer of forming the poly rotaxane containing the cyclodextrin of 2-1000, making the hydroxyl group of ***** cyclodextrin reacting with a cross linking agent, constructing a bridge, and subsequently removing the heart matter of the poly rotaxane.

[Claim 7] The manufacture approach according to claim 6 of obtaining the poly rotaxane which contains the cyclodextrin of 2-1000 by forming the complex of cyclodextrin and a polyethylene-glycol screw amine, and subsequently making it reacting with 2,4-dinitrofluorobenzene.

[Claim 8] The manufacture approach according to claim 6 or 7 chosen from the group which a cross linking agent becomes from epichlorohydrin, dibromomethane, a glutaraldehyde, and phenylene diisocyanate.

[Claim 9] The manufacture approach according to claim 7 or 8 of carrying out alkali treatment of the poly rotaxane which carried out crosslinking reaction termination, and removing the heart matter of the poly rotaxane.

[Claim 10] The manufacture approach of claim 6-9 chosen from the group which a cyclodextrin unit becomes from alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin, and gamma-cyclodextrin given in any 1 term.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to a cyclodextrin polymer and its manufacture approach.

[0002]

[Description of the Prior Art] Cyclodextrin is the generic name of the maltooligosaccharide which has cyclic structure. The main cyclodextrin is what 6, 7, or eight D-glucopyranose residue combined annularly by alpha-1 and 4 glycoside linkages, and is called alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin, and gamma-cyclodextrin, respectively. It is also known well that cyclodextrin will form the clathrate compound which is the complex which carried out inclusion of the guest compound in the cavity. Furthermore, the guest compound by which inclusion may be carried out to cyclodextrin is decided by the magnitude of the cavity of cyclodextrin, magnitude of a guest compound, etc.

[0003] By the way, [Macromolecules, 9(5)701-704, 1976] by which introducing cyclodextrin as a side chain of a polymer for the purpose of using the function of cyclodextrin further for insolubilization of cyclodextrin is known. Moreover, the bridge formation cyclodextrin which constructed the bridge in two or more cyclodextrin for insolubilization of cyclodextrin is also known [food-stuff-industry 2 (29) 30-40 (1988), JP,59-227906,A, and 63-314201].

[0004] In any case, since cyclodextrin exists independently, change is not in the magnitude and the depth of a cavity, and change does not have it in the inclusion ability of cyclodextrin, either. However, it is expected that the various clathrate compounds which have the function which is not in the former can be formed by carrying out inclusion of a bigger compound and more bigger compounds.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Then, the purpose of this invention is to arrange two or more cyclodextrin regularly and offer the compound which has the cavity where depth is longer than a cyclodextrin independent case, and its manufacture approach.

[0006]

[Means for Solving the Problem] This invention is the cyclodextrin polymer which constructed the bridge in the cyclodextrin unit of 2-1000, and a bridge formation radical is shown by -O-R-O- containing the oxygen atom of the hydroxyl group of the cyclodextrin unit of two *****, and it is related with the cyclodextrin polymer characterized by constructing the bridge by two or more bridge formation radicals between ***** cyclodextrin units.

[0007] Furthermore, this invention forms the poly rotaxane containing the cyclodextrin of 2-1000, makes the hydroxyl group of ***** cyclodextrin react with a cross linking agent, constructs a bridge, and relates to the manufacture approach of a cyclodextrin polymer of subsequently removing the heart matter of the poly rotaxane.

[0008] The cyclodextrin polymer of this invention is a compound which constructs a bridge by the bridge formation radical in two or more cyclodextrin units, and has the cavity of the depth according to the number of cyclodextrin units. The manufacture approach of the cyclodextrin polymer of this invention and the example of a cyclodextrin polymer are typically shown in below-mentioned ** 1.

[0009] The cyclodextrin polymer of this invention is a cyclodextrin polymer which constructed the bridge in the cyclodextrin unit of 2-1000. Although there are few cyclodextrin units, generally manufacture is easy the direction. However, by changing manufacture conditions, the cyclodextrin polymer from which the number of cyclodextrin units differs can be manufactured, and the number of cyclodextrin units can be changed according to the purpose. The cyclodextrin polymer which constructed the bridge in the

cyclodextrin unit of ** two to about 100 is suitable for the usual application.

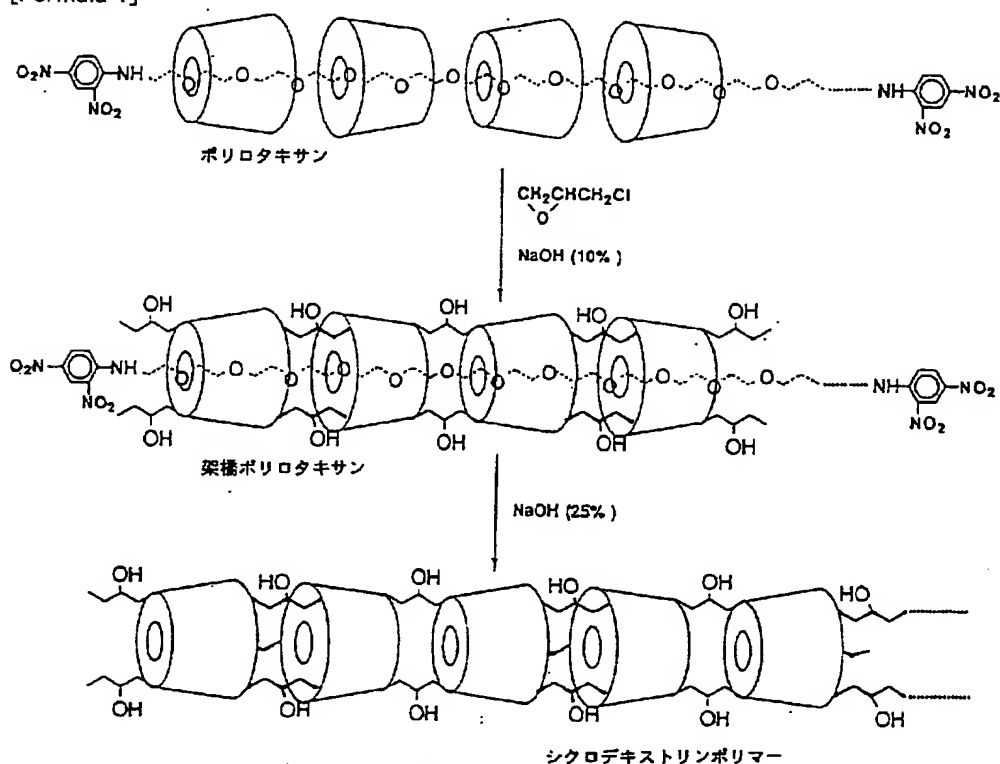
[0010] The cyclodextrin unit is produced industrially and it is suitable that they are alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin, or gamma-cyclodextrin from a viewpoint that acquisition is easy. However, it can also be the cyclodextrin polymer which made the cyclodextrin unit cyclodextrin (the number of D-glucopyranose residue is 9-12) with more D-glucopyranose residue than cyclodextrin with less D-glucopyranose residue than alpha-cyclodextrin (the number of D-glucopyranose residue is 4 or 5), and gamma-cyclodextrin by the purpose of use etc.

[0011] The bridge formation radical in a cyclodextrin polymer is shown by $-O-R-O-$ containing the oxygen atom of the hydroxyl group of the cyclodextrin unit of two *****. As $-R-$ of a bridge formation radical, what is used as a bridge formation radical by the conventional cyclodextrin polymer can be used as it is. Such a bridge formation radical is indicated by food-stuff-industry 2 (29) 30-40 (1988), JP,59-227906,A, and 63-314201. Furthermore, specifically, $-R-$ can illustrate $-CH_2CH(OH)CH_2-$, $-CH_2-$, $-C(O-)$ $H-CH_2-CH(O-)-$, and $-CONPhNCO-$. In addition, about $-C(O-)$ $H-CH_2-CH(O-)-$, arch forming is carried out to two oxygen atoms of one cyclodextrin unit, and it is expressed $-O-C(O-)$ $H-CH_2-CH(O-)-O-$ as $-O-R-O-$.

[0012] The case where $-R-$ of bridge formation radical $-O-R-O-$ is $-CH_2CH(OH)CH_2-$ is shown in following ** 1. ** 1 is a scheme which shows the synthesis method of the cyclodextrin polymer of this invention typically. However, in ** 1, the oxygen atom in $-O-R-O-$ is not shown but only $-CH_2CH(OH)CH_2-$ is indicated.

[0013]

[Formula 1]



[0014] It changes with the number of D-glucopyranose residue with which the number which a bridge formation radical exists between [two or more] ***** cyclodextrin units, and an upper limit does not have in the number of the bridge formation radicals between ***** cyclodextrin units, and can introduce a bridge formation radical also constitutes cyclodextrin. When the ease of manufacture is taken into consideration, the number of the bridge formation radicals between ***** cyclodextrin units is two to about six. However, the number of the bridge formation radicals between ***** cyclodextrin units can also be referred to or more as seven depending on the purpose of use. Moreover, generally the number of bridge formation radicals may change somewhat with locations also about one cyclodextrin polymer molecule. In addition, when a bridge formation radical is $-O-C(O-)$ $H-CH_2-CH(O-)-O-$, $-O-C(O-)$ $H-CH_2-CH(O-)-O-$ exists between [two or more] ***** cyclodextrin units.

[0015] As for the cyclodextrin unit of the end of a cyclodextrin polymer, some hydroxyl groups are permuted by $-O-R-X$ radical. However, X is the reactant radical of the below-mentioned cross linking agent, for example, is a hydroxyl group, a halogen atom (for example, bromine atom), an aldehyde group, an isocyanate radical, etc. Furthermore, the number of $-O-R-X$ radicals is two to about six. However, when the number of the bridge formation radicals between cyclodextrin units is seven or more, it may be seven or more.

[0016] The cyclodextrin polymer of this invention forms the poly rotaxane containing the cyclodextrin of 2-1000, can make the hydroxyl group of ***** cyclodextrin able to react with a cross linking agent, can construct a bridge, and can be manufactured by what the heart matter of the poly rotaxane is subsequently removed for.

[0017] The formation poly rotaxane of the poly rotaxane is the polymer of the union ***** molecule (rotaxane) of a rotator (rotar) and a shaft (axile). Therefore, the poly rotaxane prepares a big substituent in the both ends of a linear molecule into which many ring compounds got. For example, the complex of cyclodextrin and a polyethylene-glycol screw amine (heart matter) can be formed, and the poly rotaxane containing the cyclodextrin of 2-1000 can be obtained by subsequently making 2,4-dinitrofluorobenzene react with the amino group of the end of a polyethylene-glycol screw amine [Nature (Nature, vol.356, p325-327)].

[0018] Moreover, it is also possible to use the poly tetrahydrofuran instead of the polyethylene glycol of a polyethylene-glycol screw amine, and to form the poly rotaxane [the collection B-14 of the 38th macromolecule research presentation meeting (Kobe) lecture summaries]. Moreover, the poly rotaxane can be formed even if it uses polyoxetane, polyethylene imide, etc. in addition to the poly tetrahydrofuran.

[0019] in addition, the number of repeats of the cyclodextrin unit of the cyclodextrin polymer which targets molecular weight of heart matter, such as a polyethylene-glycol screw amine, by making it change suitably -- change **** -- things are made. For example, when a polyethylene-glycol screw amine is used as the heart matter, the cyclodextrin of one molecule forms the poly rotaxane per 2 ethylene glycol units of a polyethylene glycol. In addition, it is known that alpha-CD will form complex most efficiently with PEG of molecular weight 600-2000. This complex is stoichiometric mostly (2 ethylene-glycol units: 1CD). Moreover, in the case of the poly tetrahydrofuran, there is some width of face with the molecular weight of the poly tetrahydrofuran, but cyclodextrin 1 molecule forms a complex to the tetrahydrofuran unit of 1-1.5.

[0020] What is used as cross linking agent $X-R-X$ by the conventional cyclodextrin polymer can be used for bridge formation of the cyclodextrin in which crosslinking reaction poly rotaxane was formed, as it is. Here, X is the hydroxyl group of cyclodextrin, and a reactant radical which reacts, for example, is a hydroxyl group, a halogen atom (for example, bromine atom), an aldehyde group, an isocyanate radical, etc. Moreover, R is an organic radical, for example, can mention the aliphatic hydrocarbon radical which is not permuted [a permutation or], for example, an alkylene group, and the aromatic hydrocarbon radical which is not permuted [a permutation or], for example, a phenylene group etc. As an example of a cross linking agent, epichlorohydrin, dibromomethane, a glutaraldehyde, phenylene diisocyanate, etc. can be illustrated, for example. Moreover, the conditions of crosslinking reaction can also use the conventional approach as it is. For example, when using epichlorohydrin as a cross linking agent, crosslinking reaction can be performed by dissolving the poly rotaxane in an alkali water solution, adding epichlorohydrin in this water solution, and stirring at a room temperature.

[0021] after carrying out crosslinking reaction termination -- ** of the end of the heart matter of the poly rotaxane -- the cyclodextrin polymer of this invention can be obtained by removing a high substituent and separating a cyclodextrin polymer from the heart matter. for example, ** of the end of the heart matter which 2,4-dinitrofluorobenzene was made to react with the amino group of the end of a polyethylene-glycol screw amine, and formed it -- a high substituent is carrying out alkali treatment, it is changed into 2 and 4-JINITO aniline, it is desorbed from it, and, subsequently the polyethylene glycol and cyclodextrin polymer which are the heart matter are separated.

[0022] The obtained cyclodextrin polymer can be washed and a column chromatography etc. can refine it further. It is expectable to use the cyclodextrin polymer of this invention for the insulating tube of a conductive polymer, the capsule of drugs, an ion channel (drugs), a molecule channel (alternative transparency of a molecule), etc.

[0023]

[Effect of the Invention] According to this invention, a continuous ***** cyclodextrin polymer can be

obtained to the die length of a request of a cyclodextrin unit.

[0024]

[Example] Hereafter, an example explains this invention further.

[0025] The synthetic poly rotaxane of example 1 poly rotaxane was prepared based on the publication of Nature (Nature, vol.356, p325-327). The water solution of PEG-BA of molecular weight 1450 was added at the room temperature in the saturated water solution of alpha-CD, and the complex of alpha-CD and a polyethylene-glycol screw amine (PEG-BA) was formed. Uptake of the obtained complex was carried out and it was dried. Subsequently, 2 of an excessive amount (46Eq) and 4-dinitro FUROORO benzene were added with dimethylformamide to this complex, and it stirred at the room temperature one whole day and night. The reaction stopped by adding the ether of an excessive amount and settling a product. The ether washed sediment 3 times, and it removed unreacted 2 and 4-dinitro FUROORO benzene, washed them by dimethylformamide further, and removed free alpha-CD, PEG-BA, and a dinitro FUROORO phenyl derivative.

[0026] It dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO), and residue was washed with water, and removed the water-soluble dinitro FUROORO phenyl derivative in unreacted alpha-CD and a PEG-BA list. Uptake of the product was carried out, and it washed and dried with the ether (60% of yield). Finally the column chromatography (sephadex G-50, Solvent DMSO) refined the product. The product was a pure thing which does not contain free alpha-CD, PEG-BA, and a dinitro FUROORO phenyl derivative. Alpha-CD of the product was the poly rotaxane (12-13piece).

[0027] The synthetic above-mentioned poly rotaxane (22.5g) of a cyclodextrin polymer was dissolved in the NaOH water solution 10%, and epichlorohydrin (3.84mmol) was added in this water solution. This water solution was stirred at the room temperature for 36 hours. HCl was added and this reaction mixture was neutralized. The yellow solid-state deposited from ethanol. ** from both ends -- in order to remove a high stopper, the product was processed by the strong base (25%NaOH) at 45 degrees C for 24 hours. This reaction mixture was cooled and, subsequently it neutralized by HCl.

[0028] Drawing 1 shows the elution diagram (a) of the reaction mixture of 25%NaOH and the poly rotaxane, the elution diagram (b) of bridge formation poly rotaxane, and bridge formation poly rotaxane and the elution diagram (c) of the reaction mixture of 25%NaOH. The bridge formation product was eluted for the volume of an exclusion limit like the poly rotaxane. Two peaks were observed, after having processed the poly rotaxane by NaOH 25%, and neutralizing the obtained water solution before constructing a bridge. It is identification **** in case of alpha-CD which one peak was detected only by UV (360nm), it was identified that it is a dinitrophenyl radical (DNP), and the peak of another side was detected only by the rotatory polarization, and carried out advantageous from the poly rotaxane. It is identification ****, when two peaks are observed, (c) and one are eluted for the volume of an exclusion limit, it is detected only by the rotatory polarization and it is the cyclodextrin polymer which is a product, after processing a bridge formation product by the strong base. It was identified that the 2nd peak and it are the ** dinitrophenyl radicals (DNP) detected only by UV (360nm).

[0029] Drawing 2 shows the elution diagram in the sephadex G-100 (exclusion limits 4000-100000) of a cyclodextrin polymer. It combines and a dextran (molecular weight 20000) and the elution diagram of alpha-CD are also shown. Elution of the cyclodextrin polymer was carried out immediately after the dextran, and it was shown that average molecular weight is smaller than 20000. This value is in agreement with the fact that the molecular weight of the cyclodextrin polymer prepared using the polyethylene glycol (PEG) of molecular weight 1450 is about 17000. The yield of an end product was 92%. An elemental-analysis result is shown below.

Actual measurement (calculated value which has three bridge formation between CDs)

C45H72O33(H₂O)₂:C,45.88(45.92);H,6.67(6.51)

[0030] Although the product is meltable to water, DMF, and dimethyl sulfoxide (DMSO), the poly rotaxane is insoluble to water and DMF, and meltable to DMSO. A product is 1H. NMR, 13C Character rye ZESHON was performed by NMR, IR, UV spectrum, and GPC. They are the inside of heavy water, and DMSO-d₆ to drawing 3 R> 3. Inner cyclodextrin polymer 1H NMR is shown. 1H NMR and 13C An NMR spectrum is H1 which CD, bridge formation, and bridge formation have. It is shown that a proton can be observed. All the peaks of 1HNMR spectrum were broadcloth-ized, and it was shown that a product is a polymer.

[0031] It is the solution of a cyclodextrin polymer KI-I2 If it adds in a solution (pearl yellow), the solution will change to deep red immediately, and it is an alpha-CD solution KI-I₂ Even if it adds in a solution, nothing happens. Drawing 4 shows the absorption spectrum of existence of alpha-CD and a

cyclodextrin polymer or the alpha-CD solution under absent. addition of alpha-CD — the maximum absorption location — it changed a few and absorption also increased a little. Addition of the cyclodextrin polymer observed tailing which shifts the maximum absorption location to a long wavelength side, and exceeds 500nm. Addition of alpha-CD which constructed the bridge by epichlorohydrin at random did not look at a visible change. These results show that I³-ion was located in a line in the tube of a cyclodextrin polymer at the line. A shift is not so large compared with an amylose and it of an iodide, however is comparable as an amylopectin and it of the Pori iodide. In the case of 1 to 1 (CD unit and I³-), change of a spectrum became max.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] The elution diagram (a) of 25%NaOH on sephadex G-25 and the reaction mixture of the poly rotaxane, the elution diagram (b) of bridge formation poly rotaxane, and bridge formation poly rotaxane and the elution diagram (c) of the reaction mixture of 25%NaOH are shown.

[Drawing 2] The elution diagram of the cyclodextrin polymer of the example in sephadex G-100 (exclusion limits 4000-100000), a dextran (molecular weight 20000), and the elution diagram of alpha-CD are shown.

[Drawing 3] Cyclodextrin polymer of an example ¹H An NMR spectrum is shown.

[Drawing 4] KI-I2 under existence of the cyclodextrin polymer of an example, or un-existing The absorption spectrum of a solution is shown.

[Translation done.]

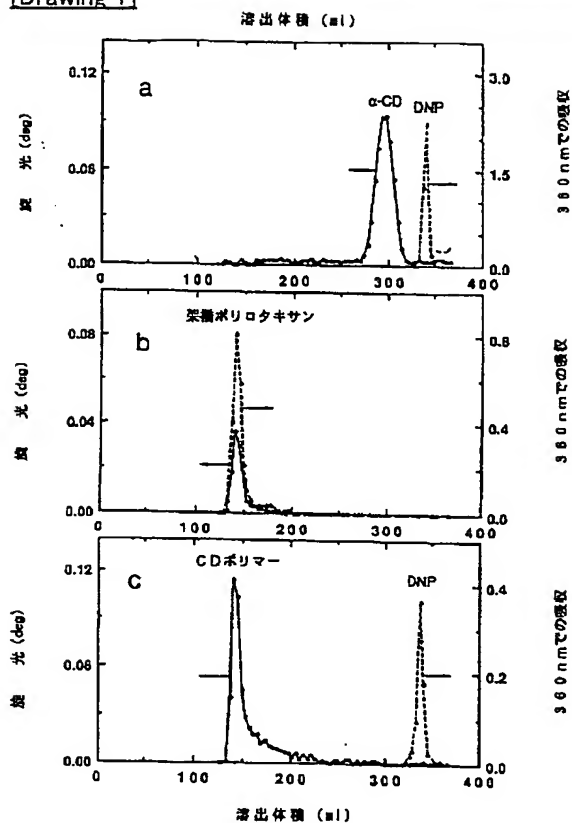
* NOTICES *

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

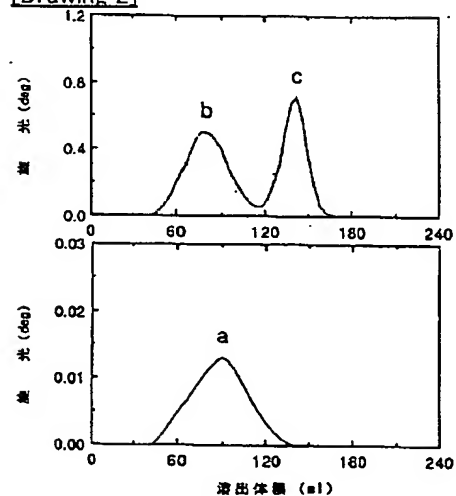
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

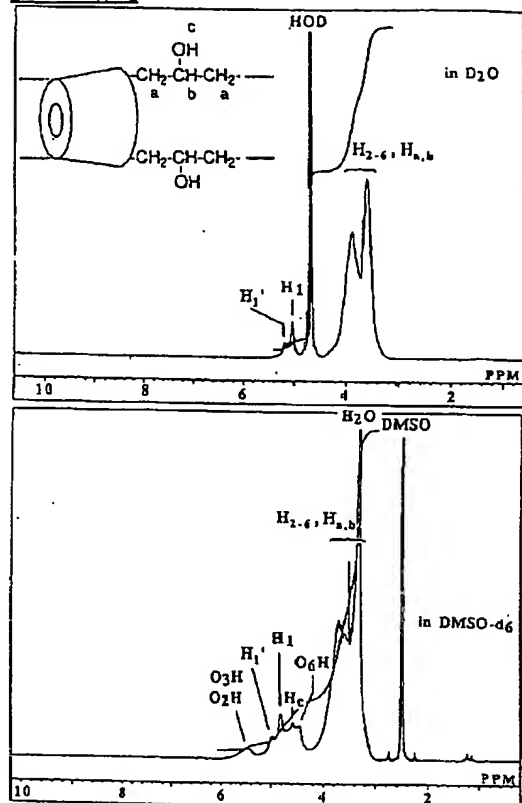
[Drawing 1]



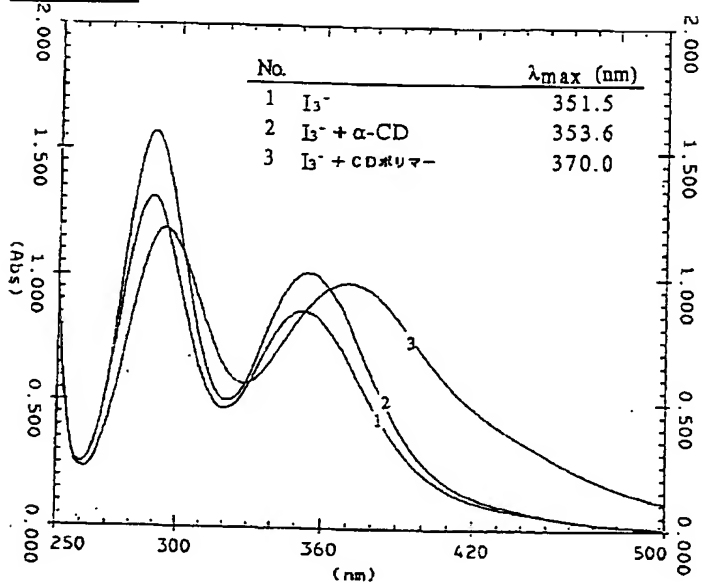
[Drawing 2]



[Drawing 3]



[Drawing 4]



[Translation done.]